DOL - Dor On Line

ISSN: 2446-6670

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP
Universidade de Brasília - Campus de Ceilândia
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP
Faculdade de Farmácia - Universidade Federal da Bahia

Edição de fevereiro de 2021
Ano 21 - Número 247

Ficha Catalográfica

DOL - Revista Dor Online/Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia. – v. 6, n. 7 Janeiro/Fevereiro de 2021) -

Mensal
Publicação online: <http://www.dol.inf.br/Index.html>
ISSN 2446-6670

1. Ciências da Saúde; 2 - Dor.

DOL – Dor OnLine

EDIÇÃO 247

Chamada da Edição

Caros leitores do Boletim Dor On Line, esta edição de fevereiro de 2021 traz para vocês um editorial com uma atualização sobre canais TRPV1 e a nocicepção. Na seção de Divulgação Científica, trazemos alertas sobre dor crônica e reação motora em idosos, prevenção da neuralgia pós-herpética ocular, uma comparação de treinamentos em esportistas com dor lombar crônica, a influência da raça na hipoalgesia por placebo e avaliação da dor em pacientes de UTI. Na seção de Ciência e Tecnologia trazemos alertas sobre o tratamento da dor crônica durante esta pandemia de COVID-19, a ação antiateroesclerose mediada por micro-RNA de um produto natural, novos neurônios inibitórios que atuam na dor e coceira, um novo alvo para o tratamento da dor por queimaduras e os mecanismos da dor pela ação da toxina de águas-vivas. Boa leitura.

Editorial do mês:

Dor que queima: o canal TRPV1 e a percepção de estímulos dolorosos

Pedro Santana Sales Lauria *

As pimentas são frutos picantes, amplamente utilizados na culinária de diversas partes do mundo. A sensação de ardor provocada pelas pimentas se deve a uma substância chamada capsaicina, presente principalmente nas sementes. O estudo da capsaicina levou a importantes descobertas no campo da dor, uma vez que seu receptor possui um papel fundamental na transdução de estímulos nocivos. O receptor da capsaicina, denominado TRPV1, foi descoberto em 1997 por um grupo de pesquisadores dos Estados Unidos. O TRPV1, ou receptor vaniloide-1, é um canal iônico permeável a cátions, principalmente sódio e cálcio; consequentemente, sua ativação leva à despolarização de células excitáveis [1]. O TRPV1 está presente em cerca de 50% dos neurônios sensoriais, incluindo fibras não-mielinizadas tipo C e mielinizadas tipo Aδ, mas está presente também no sistema nervoso central e em células não neuronais, desempenhando funções variadas, como controle da temperatura corporal e regulação do fluxo sanguíneo.

O receptor vaniloide-1 é membro de uma grande família de receptores denominados TRP (Transient Receptor Potential). Esses receptores exercem funções primordiais no organismo, tal como a percepção de estímulos externos, incluindo estímulos dolorosos. Em edições anteriores do boletim Dor On Line, foram discutidos os diversos papeis biológicos de alguns desses receptores, bem como sua estrutura e funcionamento [2-5]. Alterações nos receptores TRP podem resultar no desenvolvimento de doenças denominadas canalopatias [2], bem como na disfunção de processos de endocitose e exocitose [3]. Alguns canais TRP, a exemplo do TRPM3, TRPM8 e TPRV1, já foram implicados na transmissão da dor, especialmente de estímulos dolorosos de natureza térmica [4,5].

Apesar de ter sido originalmente identificado como o “receptor de capsaicina”, o TRPV1 é um receptor polimodal, ou seja, capaz de responder a estímulos de diferentes naturezas, como estímulos químicos e térmicos. Muitos ativadores desse canal já foram identificados, incluindo moléculas endógenas (ex. anandamida, leucotrieno B4, aminas biogênicas), substâncias derivadas de plantas (ex. resiniferatoxina, eugenol) e toxinas de animais (ex. vanilotoxinas de tarântula). Além disso, o receptor vaniloide 1 é sensível a pH ácido e a temperaturas elevadas, mediando a resposta dolorosa ao calor nocivo a partir de 42°C [6,7].

A ativação do TRPV1 pelos diversos estímulos citados acima é capaz de evocar a sensação de dor em queimação. O receptor vaniloide 1 está associado com a iniciação da resposta inflamatória neurogênica, que é um mecanismo relevante em doenças como asma, doença inflamatória intestinal, osteoartrite e enxaqueca. A contribuição do TRPV1 para a dor inflamatória está associada com sua ativação secundária à liberação de mediadores como bradicinina, serotonina, histamina e prostaglandina E2 [7]. Ademais, o TRPV1 contribui para outros tipos de dor, como a oncológica e a neuropática [8,9].

O receptor vaniloide 1 interage com diversas moléculas e enzimas presentes nas células, que modificam sua função. Proteínas quinases, como a PKC e a PKA, fosforilam diversos sítios do TRPV1, aumentando a sensibilidade do canal a estímulos químicos e térmicos; esse mecanismo de sensibilização contribui de forma muito importante para a dor inflamatória. Outras interações importantes na gênese da dor envolvem proteínas AKAP, que funcionam como sítios de ancoragem para quinases; PI3 quinase, envolvida na mobilização e inserção do TRPV1 na membrana, aumentando sua densidade e, portanto, facilitando a geração da dor; além

de calmodulina, proteína associada ao receptor de GABA, lipídeos, segundos mensageiros, dentre outros [6,7]

Se por um lado há mediadores que aumentam a responsividade do receptor vaniloide 1, a exposição prolongada do nociceptor à capsaicina leva à dessensibilização desse canal. Os mecanismos que levam à dessensibilização ainda não são totalmente compreendidos, embora alguns já tenham sido propostos. A redução da sensibilidade pode decorrer de alterações reversíveis no neurônio; o cálcio exerce um papel central nessas vias, ativando proteínas dependentes de cálcio, como a calcineurina, que desfosforilam o TRPV1. Outro mecanismo importante é a depleção de neurotransmisores como a substância P, pela ativação repetida de neurônios que expressam TRPV1. A dessensibilização também pode ser a longo prazo, causada pela degeneração dos nociceptores após a exposição prolongada à capsaicina [10].

O fenômeno da dessensibilização permitiu o desenvolvimento de uma terapia aparentemente contraditória: o uso da capsaicina para o controle da dor. O uso de capsaicina tópica em baixas concentrações é uma abordagem já estabelecida no tratamento da dor, embora tenha eficácia analgésica modesta e requeira aplicação repetida. A capsaicina tópica em alta concentração, por outro lado, tem sido mais recentemente utilizada, com sucesso, no tratamento de diferentes tipos de dor neuropática, como a neuralgia pós-herpética, neuropatia relacionada ao HIV e neuropatia diabética [11]. Entretanto, as formulações de capsaicina em altas concentrações têm como desvantagem a indução de sensações dolorosas e eritema durante a aplicação, antes que a dessensibilização aconteça. Outra abordagem terapêutica que tem como alvo o TRPV1 envolve o desenvolvimento de antagonistas do canal, com o intuito de obter efeitos analgésicos. Entretanto, os antagonistas

tendem a ser menos eficazes que a capsaicina, além de induzirem hipertermia como importante efeito colateral, o que limita seu uso clínico [10]

A descoberta do receptor vaniloide 1 foi um importante passo para a melhor compreensão do funcionamento dos nociceptores e da transmissão de sinais nocivos, além de permitir o desenvolvimento de novos modelos para o estudo da dor e desenvolvimento de fármacos analgésicos [10]. Espera-se que no futuro estes estudos possam servir de base para a proposta de novas abordagens farmacológicas para o controle da dor, especialmente da dor crônica, cujo manejo clínico ainda é um desafio.

Referências:

1. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. Nature. 1997;389(6653):816-824. doi:10.1038/39807
2. Ferreira DW. Canais iônicos TRP. DOL – Dor On Line. 2013, 154 <http://www.dol.inf.br/Html/EditoriaisAnteriores/Editorial154.pdf>
3. Quadros AU. Canais iônicos TRPML. DOL – Dor On Line. 2013, 153 <http://www.dol.inf.br/Html/EditoriaisAnteriores/Editorial153.pdf>
4. Pinto LG. TRPM: receptores de potencial transiente ativados por diferentes estímulos térmicos e químicos. DOL – Dor On Line. 2013, 152 <http://www.dol.inf.br/Html/EditoriaisAnteriores/Editorial152.pdf>
5. Silva ML. Receptores de Potencial Transitório (TRP): alvos para a modulação da dor e para o desenvolvimento de

novos fármacos analgésicos. DOL – Dor On Line. 2013, 151 <http://www.dol.inf.br/Html/EditoriaisAnteriores/Editorial151.pdf>

6. Bevan S, Quallo T, Andersson DA. TRPV1. Handb Exp Pharmacol. 2014;222:207-245. doi:10.1007/978-3-642-54215-2_9
7. Cui M, Gosu V, Basith S, Hong S, Choi S. Polymodal Transient Receptor Potential Vanilloid Type 1 Nocisensor: Structure, Modulators, and Therapeutic Applications. Adv Protein Chem Struct Biol. 2016;104:81-125. doi:10.1016/bs.apcsb.2015.11.005
8. Wan Y. New Mechanism of Bone Cancer Pain: Tumor Tissue-Derived Endogenous Formaldehyde Induced Bone Cancer Pain via TRPV1 Activation. Adv Exp Med Biol. 2016;904:41-58. doi:10.1007/978-94-017-7537-3_4
9. Carrasco C, Naziroğlu M, Rodríguez AB, Pariente JA. Neuropathic Pain: Delving into the Oxidative Origin and the Possible Implication of Transient Receptor Potential Channels. Front Physiol. 2018;9:95. Published 2018 Feb 14. doi:10.3389/fphys.2018.00095
10. Fattori V, Hohmann MS, Rossaneis AC, Pinho-Ribeiro FA, Verri WA. Capsaicin: Current Understanding of Its Mechanisms and Therapy of Pain and Other Pre-Clinical and Clinical Uses. Molecules. 2016;21(7):844. Published 2016 Jun 28. doi:10.3390/molecules21070844
11. Derry S, Rice AS, Cole P, Tan T, Moore RA. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2017;1(1):CD007393. Published 2017 Jan 13. doi:10.1002/14651858.CD007393.pub4

* Aluno de Doutorado - UFBA

1. A influência da dor crônica no tempo de reação motora de idosos

A dor musculoesquelética pode aumentar o risco de quedas em idosos?

A dor crônica musculoesquelética afeta mais da metade dos idosos causa o declínio da mobilidade e redução da velocidade da marcha, podendo assim aumentar a frequência de quedas. Uma possível explicação de como a dor pode aumentar o risco de quedas é por meio da influência na mobilidade corporal e na redução da capacidade de reação, ou seja, da capacidade de evitar obstáculos e responder a perigos. Essa capacidade requer ações rápidas e adequadas no movimento dos membros inferiores que dependem das habilidades sensório-motoras, visuoespaciais e da função cognitiva. A capacidade reativa pode ser medida pelo tempo de reação (TR), que consiste no tempo registrado entre a apresentação do estímulo externo e o início da resposta motora.

Para investigar tal questão, um estudo realizado nos Estados Unidos, examinou a associação entre a dor musculoesquelética e o tempo de reação dos pés em idosos. Para isto, foram selecionados 307 indivíduos de ambos os sexos, a partir dos 70 anos. Foram aplicadas escalas para

avaliação da dor e funções cognitivas. O teste para mensurar o TR foi realizado com os indivíduos sentados, instruídos a movimentar um dos pés sobre um tapete com sensor, em resposta a um estímulo visual. O estudo demonstrou que os idosos com dor musculoesquelética crônica têm tempo de reação mais lento, sobretudo os que apresentam dor no joelho. Esses achados indicam que a dor, e a consequente redução do TR, compõem os mecanismos causadores das quedas, em associação com as alterações cognitivas/neuromotoras do envelhecimento.

Portanto, tendo em vista esse novo aspecto observado é importante que os profissionais de saúde busquem estratégias para avaliar e minimizar as consequências do aumento do tempo de reação em idosos na prática clínica. Além disso, o achado é um alerta aos familiares e cuidadores de idosos portadores de dores crônicas, quanto ao maior risco de quedas nesses pacientes.

Daisy Oliveira Costa

Referência: Cai Y, Leveille SG, Hausdorff JM, et al. Chronic Musculoskeletal Pain and Foot Reaction Time in Older Adults [published online ahead of print, 2020 Jun 26]. J Pain. 2020; S1526-5900(20)30046-8. doi:10.1016/j.jpain.2020.05.003

Alerta submetido em 04/12/2020 e aceito em 03/02/2021.

2. Estimulação do nervo oftálmico alivia a dor em pacientes com herpes zoster e pode prevenir a neuralgia pós-herpética

Benefícios da neuromodulação na dor causada pelo herpes zoster

Herpes zoster é uma doença causada pelo vírus da catapora, Varicella zoster, que pode voltar a replicar se imunidade estiver baixa. Nessa nova condição, o vírus pode acometer o tecido nervoso, como o nervo oftálmico, provocando dor e erupção cutânea ao redor dos olhos. Cerca de 12% de idosos com herpes zoster oftálmica evoluem para neuralgia pós-herpética, que é caraterizada por dor neuropática intensa, que persiste cronicamente, mesmo após a cicatrização das lesões típicas do herpes zoster.

Neste contexto, grupo de autores da China avaliaram, retrospectivamente, os efeitos da estimulação contínua do nervo oftálmico, após implante de eletrodo, em idosos com herpes zoster oftálmico, inferior a 90 dias, e com dor intensa. Os resultados indicaram que a neuromodulação não só aliviou efetivamente a dor, mas também reduziu as doses diárias de analgésicos e melhorou a qualidade de vida dos

participantes do estudo. Foi possível observar também uma redução da incidência da neuralgia pós-herpética entre os participantes da pesquisa, com taxa de conversão duas vezes menor do que aquela relatada na literatura.

Desta forma, a eletroestimulação do nervo oftálmico, além de aliviar a dor, pode ser uma estratégia preventiva da neuralgia pós-herpética em idosos com herpes zoster oftálmico, melhorando significativamente a qualidade de vida desses pacientes.

Cássia Vargas Lordêlo

Referência: Wan CF, Song T. Short-Term Peripheral Nerve Stimulation Relieve Pain for Elder Herpes Zoster Ophthalmicus Patients: A Retrospective Study [published online ahead of print, 2020 Oct 15]. Neuromodulation. 2020;10.1111/ner.13288. doi:10.1111/ner.13288

Alerta submetido em 04/12/2020 e aceito em 03/02/2021.

3. Treinamento isocinético da coluna é mais eficaz do que o treinamento de estabilização de tronco em jogadores de futebol com lombalgia crônica

Uso da tecnologia para alívio da dor lombar crônica em jogadores de futebol

O futebol é um esporte de equipe em que há alta prevalência de dor lombar entre os jogadores. Esta dor é associada ao baixo controle muscular do tronco e afeta o

desempenho do atleta no jogo. Atualmente o tratamento convencional para a dor lombar corresponde aos alongamentos e fortalecimento dos músculos do tronco. Entretanto, abordagens adicionais vêm sendo investigadas visando aperfeiçoar o controle da lombalgia, como exercícios associados à bola suíça e o treino isocinético, que faz uso da tecnologia para favorecer maior recrutamento muscular e ganho de força.

Nesse sentido, um estudo realizado na Arábia Saudita, buscou comparar os efeitos terapêuticos do treinamento isocinético (TIC) e do treinamento de estabilização de núcleo (TEN) em jogadores de futebol com lombalgia crônica. O TIC corresponde ao uso de um aparelho que controla a velocidade, resistência e força muscular do jogador, registrados por computador, garantindo maior eficiência na realização do exercício. Já o TEN utiliza a bola suíça para a realização dos exercícios de tronco. Foram selecionados 60 atletas distribuídos em três grupos (TIC, TEN e grupo controle/ tratamento convencional) que realizaram os protocolos por quatro semanas e foram avaliados quanto à intensidade da dor, o bem-estar e o desempenho esportivo (corrida, salto). O estudo demonstrou que o TIC foi mais eficaz na redução da intensidade da dor, na corrida e no bem-estar dos participantes em relação ao TEN. Portanto, esses resultados demonstram que o uso da tecnologia por meio do treino isocinético pode agregar aos programas de reabilitação, auxiliando na redução da dor lombar e melhoria de desempenho do atleta com lombalgia crônica.

Daisy Oliveira Costa

Referência: Nambi G, Abdelbasset WK, Alqahtani BA, Alrawaili SM, Abodonya AM, Saleh AK. Isokinetic back training is more effective than core stabilization training on pain intensity and sports performances in football players with chronic low back pain: A randomized controlled trial. Medicine (Baltimore). 2020;99(21):e20418. doi:10.1097/MD.0000000000020418

Alerta submetido em 04/12/2020 e aceito em 03/02/2021.

4. Dor crônica e raça como determinantes na hipoalgesia por placebo

A raça influencia na percepção da dor?

A hipoalgesia por placebo é considerada um modulador endógeno da dor, pois depende da ativação de vias neurais descendentes que inibem a sinalização nociceptiva. Este estudo coorte, realizado em Baltimore, Maryland, analisa a influência da raça e dor crônica na percepção da dor em um experimento com placebo.

Foram recrutados 186 participantes que possuem transtorno temporomandibular (TTM) e 186 participantes saudáveis. Ambos se autoidentificaram como brancos ou negros, e, além disso, coletaram-se dados como idade, sexo e sinais vitais. Com o uso de um termodo colocado no antebraço dos participantes, os pesquisadores mensuraram a sensibilidade ao calor, a dor, e o nível médio e máximo de dor suportado por cada participante. Repetiu-se o procedimento, porém fazendo uso de um eletrodo, que assumiu o efeito placebo e restringiu-se a aplicação de calor na faixa das temperaturas sinalizadas anteriormente pelos participantes. Foram mensurados a resposta ao efeito placebo e também a expectativa de alívio de dor causada pelo eletrodo.

Este estudo demonstrou efeitos da hipoalgesia em ambos os grupos, porém somente no grupo TTM notou-se uma influência racial, onde os participantes brancos

apresentaram maior expectativa de alívio, melhor condicionamento a dor, além de melhor efeito placebo. Outro aspecto significante foi a alteração da percepção de dor influenciada pela raça do experimentador que se relacionou com o participante TTM , quando o experimentador tinha mesma raça que o participante, este apresentava melhor expectativa de alívio de dor e melhor resposta a hipoalgesia.

Com esses dados, e evidências de artigos anteriores, a pesquisa critica o fato da raça nos Estados Unidos ser um determinante social de saúde e também como os profissionais de saúde, que em sua maioria são brancos, se portam no atendimento a pessoa negra, visto que as interações passadas dos participantes podem interferir na expectativa de alívio a dor e no efeito do placebo, limitando assim, respostas à terapias analgésicas.

Giulia Moreira Dias

Referência: Okusogu C, Wang Y, Akintola T, Haycock NR, Raghuraman N, Greenspan JD, Phillips J, Dorsey SG, Campbell CM, Colloca L. Placebo hypoalgesia: racial differences. Pain. 2020 Mar 21:10.1097/j.pain.0000000000001876. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001876. Epub ahead of print. PMID: 32205528; PMCID: PMC7502457.

Alerta submetido em 07/12/2020 e aceito em 03/02/2021.

5. Avaliação da dor em pacientes de UTI por meio de escalas

Uma revisão sobre as escalas em português para avaliação da dor em terapia intensiva

A osteoartrite de joelho é a principal causa de dor e disfunção das articulações, especialmente na população idosa, e sua incidência vem aumentando com o passar dos anos. Analgésicos e anti-inflamatórios são utilizados como tratamentos paliativos, e quando o paciente é refratário a estes tratamentos, são utilizadas injeções de ácido hialurônico, que garantem o alívio da dor apenas em curto prazo, sendo necessárias repetidas injeções. Outro tratamento cujo uso vem sendo discutido é a administração de plasma rico em plaquetas (PRP), que é um concentrado

de plaquetas obtido do plasma do próprio paciente. Este concentrado possui diversos fatores de crescimento e um grande potencial para promover a regeneração de células da articulação.

Muitas pesquisas já compararam a eficácia destes dois tratamentos, mas poucos estudos avaliaram a sua utilização combinada. Desta forma, pesquisadores chineses avaliaram se a administração do ácido hialurônico combinado com o PRP induz efeito superior ao obtido com esses tratamentos separados. Para isso, pacientes ambulatoriais foram recrutados e separados em três grupos: um deles recebeu injeções de ácido hialurônico, outro recebeu PRP e o terceiro, ácido hialurônico combinado com PRP. Cada paciente recebeu três injeções, com um intervalo de quinze dias entre elas. Eles foram avaliados antes das injeções e acompanhados por até dois anos após os tratamentos.

Com relação à dor e função dos pacientes, os pesquisadores perceberam que o grupo tratado com ácido hialurônico apresentou melhora apenas no primeiro mês após as injeções; o grupo tratado com PRP melhorou entre o 6º e o 12º mês; e o grupo que recebeu o tratamento combinado relatou melhora desde o primeiro mês até 2 anos após as injeções. O tratamento combinado também promoveu uma melhoria da inflamação e do espessamento da cartilagem de forma mais eficaz e duradoura em comparação com o tratamento isolado com plasma rico em plaquetas, além de diminuir os efeitos adversos relacionados às injeções de PRP. Os pesquisadores sugeriram que o tratamento combinado foi superior, pois com a combinação o ácido hialurônico ajuda o PRP a ficar mais tempo em contato com a articulação, de forma a modular e prolongar seus efeitos.

O tratamento combinado potencializou os efeitos dos tratamentos isolados e mitigou suas limitações, como efeitos

adversos e a necessidade de repetição das injeções, representando boa alternativa para controle da dor e outros sinais e sintomas relacionados à osteoartrite. Embora o uso médico de plasma rico em plaquetas ainda não seja regulado no Brasil, esse estudo pode ajudar a embasar cientificamente protocolos que incluam o PRP como uma alternativa terapêutica para uso futuro no país.

Luiza Carolina França Opretzka

Referência: Xu Z, He Z, Shu L, Li X, Ma M, Ye C. Intra-articular platelet-rich plasma combined with hyaluronic acid injection for knee osteoarthritis is superior to PRP or HA alone in inhibiting inflammation and improving pain and function. Arthroscopy. 2020 Oct 19:S0749-8063(20)30843-4. doi: 10.1016/j.arthro.2020.10.013. Epub ahead of print. PMID: 33091549.

Alerta submetido em 07/12/2020 e aceito em 07/12/2020.

6. Guia de intervenção durante a pandemia COVID-19 para tratamento da dor crônica

Os riscos e o impacto da dor não tratada durante a pandemia COVID-19

Recentemente foram publicados alguns estudos que relacionam a prevalência do tratamento da dor, em centros médicos de emergência, nos Estados Unidos Estados. Essas condições dolorosas representam 45%-75% de visitas aos hospitais e, com grau de intensidade moderado ou grave da dor. A atual pandemia do coronavírus 2019 (COVID-19) levou a uma interrupção significativa desses tratamentos em condições crônicas e subagudas da dor. O impacto dessa interrupção pode ter consequências indesejadas no aumento da dor, redução da função, maior dependência de medicamentos opioides e aumento potencial da morbidade, devido ao impacto sistêmico dessa doença não tratada. Ainda incluem, diminuição da mobilidade e redução do estado geral de saúde.

Esse estudo proposto pela Sociedade Americana de Dor e Neurociência (ASPN) avalia políticas e estratégias estabelecidas por órgãos federais, estaduais e locais para reduzir ou eliminar procedimentos eletivos para pacientes com dor na coluna, nervo e doença articular. O impacto dessa decisão, necessárias para reduzir a propagação da

pandemia, atrasou o atendimento de muitos pacientes. Portanto, foi sugerido um plano de emergência alternativo para não interromper os cuidados relacionados à paciente com desordens dolorosas crônicas ou em tratamentos e minimizar o impacto deletério da dor e do sofrimento nesses pacientes.

A pandemia COVID-19 representa um desafio para os médicos intervencionistas da dor e seus pacientes. Além das ações urgentes necessárias para aliviar as dores crônicas, a ASPN recomenda o uso da Telemedicina e um retorno gradativo em etapas de fluxo ao trabalho dos profissionais, que cuidam diretamente dessas condições dolorosas crônicas.

Alexandre Hashimoto Pereira Lopes

Referências: Deer TR, Sayed D, Pope JE, Chakravarthy KV, Petersen E, Moeschler SM, Abd-Elsayed A, Amirdelfan K, Mekhail N; ASPN COVID Workgroup. Emergence From the COVID-19 Pandemic and the Care of Chronic Pain: Guidance for the Interventionalist. Anesth Analg. 2020 Aug;131(2):387-394. doi: 10.1213/ANE.0000000000005000. PMID: 32452905; PMCID: PMC7258839.

Alerta submetido em 07/12/2020 e aceito em 03/02/2021.

7. Associação entre NGR1 e micro- RNA na regulação da via TLR4/NF-κB demonstra efeito antiaterosclerose expressivo

Fitoterápico como possível aliado na atuação inibitória do mirR-221-3 na aterosclerose

O NGR1(Notoginsenosídeo R1) é uma das principais moléculas da planta Panax Notoginseng, tendo atividades anti-inflamatória, antioxidante e antiapoptose comprovadas. Sendo a aterosclerose (AC) uma doença cardiovascular crônica cujo mecanismo de desenvolvimento não é completamente entendido dado sua complexidade, pesquisadores chineses buscaram por meio da investigação da interação entre o NGR1 e um micro- RNA específico (mirR-221-3p), propor novas ideias acerca do tratamento da AC.

Células endoteliais de veia umbilical humana foram utilizadas no estudo pois são as células de referência quando se quer estudar patologias relacionadas a células

endoteliais como ocorre na AC. As células foram divididas inicialmente em cinco grupos: sem intervenção(controle); apenas com ox-LDL (lipoproteína de baixa de densidade oxidada, 50mg/L); ox-LDL e NGR1 (30µM); ox-LDL com plasmídeo transfectado com mirR-221-3p; ox-LDL e NGR1 com plasmídeo transfectado com mirR-321-3p. Exceto o controle, todos os grupos foram tratados com ox-LDL pois esta molécula é utilizada para estabelecer a AC em modelos experimentais, devido sua capacidade de formar espécies químicas reativas(ROS- espécies reativas de oxigênio e MDA- malondialdeído).

Os níveis de apoptose e citocinas inflamatórias (IL-1β, IL-6 e TNF-α) foram maiores nas células com apenas ox-LDL. As células que tiveram adição do NGR1 e/ou mirR-221-3p tiveram níveis consideravelmente menores de apoptose e citocinas inflamatórias, tendo as células tratadas com NGR1 e mirR-221-3p os menores níveis observados. Os níveis de citocinas inflamatórias, espécies reativas e apoptose ainda foram avaliados comparando as expressões de mirR-221-3p e do gene de TLR4 (do inglês- toll like receptor protein) por meio de amostras dos grupo de células, tendo as amostras transfectadas com plasmídeo de superexpressão de TLR4 inibido o efeito anti-apoptótico e anti-inflamatório do mirR-221-3p e NGR1.

A relação entre expressão de mirR-221-3p e de TLR4 foi observada analisando-se os níveis de expressão da proteína TLR4 em quatro diferentes grupos: células contendo apenas o controle do mirR-221-3p(miR-NC); apenas mirR-221-3p; inibidor do miR-NC; e inibidor do mirR-221-3p(in-mirR-221-3p), A expressão de TLR4 foi maior no grupo transfectado com in-mirR-221-3p e menor no grupo transfectado com o mirR-221-3p, demonstrando que o gene do TLR4 é um alvo do mirR-221-3p.

Os pesquisadores concluíram que o mirR-221-p pode ter como alvo a via TLR4/NF-κB, diminuindo a sua atividade na patogênese da AC e que o NGR1 apresenta ação sinérgica para com o mirR-221-3p.

Rafael do Couto Campos de Jesus

Referência: Zhu L, Gong X, Gong J, Xuan Y, Fu T, Ni S, et al. Notoginsenoside r1 upregulates miR-221-3p expression to alleviate ox-ldl-induced apoptosis, inflammation, and oxidative stress by inhibiting the TLR4/NF-KB pathway in huvecs. Brazilian J Med Biol Res. 2020;53(6):6–13.

Alerta submetido em 07/12/2020 e aceito em 03/02/2021.

8. Novos neurônios inibitórios do tronco cerebral

Neurônios que reduzem dor e coceira

A dor e a coceira crônica são patologias que surgem quando há disfunção nas vias sensoriais do indivíduo, causado por lesões ou distúrbios que levam a alteração nos neurônios sensitivos e na maneira como eles reconhecem os estímulos. Tanto a dor crônica, como a coceira afligem milhões de pacientes, e os tratamentos atuais ainda se mostram ineficientes, devido ao fato de não haver uma compreensão do controle neuronal, o que limita o desenvolvimento das terapias direcionadas aos circuitos específicos.

A via de sinalização da dor ocorre através da sinalização dos neurônios periféricos até a medula espinal, e de lá até o cérebro. Algumas dessas informações podem ser moduladas por projeções do cérebro para a medula espinal.

Desde o final de 1960 já se tinha a ideia que o nosso cérebro, devido a essa capacidade de também modular vias na medula espinal, seria capaz de inibir sensações desagradáveis. Relatos mostravam que a estimulação elétrica no cérebro de ratos era capaz de produzir o mesmo efeito de uma anestesia, contudo por muito tempo isso foi deixado de lado devido ao fato de na época não se

conseguir identificar nenhuma projeção neuronal capaz de fazer esse controle do cérebro pra medula.

Recentemente o grupo de pesquisa do Departamento de Neurologia da Universidade de Iowa – USA, descobriram uma nova população de neurônios GABAérgicos, localizados no tronco encefálico ventral, que se distinguem de outros grupos neuronais, pela expressão de prodinorfina (é um bloco de construção básico das endorfinas, os mensageiros químicos do cérebro que parecem estar mais fortemente envolvidos na antecipação e na experiência da dor e na formação de laços emocionais profundos, e que também são essenciais para o aprendizado e a memória), tais neurônios foram denominados LJA5.

Os neurônios LJA5 apresentam uma projeção inibitória para a lâmina I da medula espinhal, que contém neurônios sensoriais que transmitem informações de dor e coceira para o cérebro. Esses neurônios LJA5 quando ativados em camundongos reduzem a dor e a coceira induzida pela histamina, contudo não interfere nas respostas térmicas reflexas.

As descobertas desse grupo neuronal, intimamente ligado com o circuito de inibição da dor e coceira, além de atualizar o conhecimento existente, ainda abre novas oportunidades de tratamento para dor crônica refratária e prurido.

Alexandre Gomes de Macedo Maganin

Referência: Agostinelli LJ, Bassuk AG. Novel inhibitory brainstem neurons with selective projections to spinal lamina I reduces both pain and itch. J Comp Neurol. 2020 Nov 27. doi: 10.1002/cne.25076. Epub ahead of print.

Alerta submetido em 08/12/2020 e aceito em 04/02/2021.

9. A via SIRT1/mTOR contribui para o desenvolvimento da dor da queimadura

Um novo alvo para controlar a dor da queimadura?

A dor por queimadura é um tipo de dor muito comum, vivenciada pela maioria das pessoas. Mais de 11 milhões de pacientes sofrem queimaduras de variados níveis todo ano e a maioria deles acredita que a dor afeta seriamente o dia-a-dia. Apesar disso, a escolha de tratamento para esse tipo de dor, especialmente para queimaduras mais graves, ainda é

limitada e os tratamentos disponíveis, como os opioides, podem levar a reações adversas graves e dependência.

O conhecimento da fisiopatologia da dor é importante, pois ajuda a propor novos alvos terapêuticos para seu controle. Por isso, pesquisadores chineses investigaram a participação da via SIRT1/mTOR na dor por queimadura. A via de mTOR está envolvida na plasticidade neuronal em diferentes modelos de dor, como por exemplo na dor neuropática. SIRT1, por sua vez, aumenta a atividade de superóxido dismutase e catalase, diminuindo espécies reativas de oxigênio, e inibe a ativação de mTOR.

Utilizando um modelo experimental em ratos, os pesquisadores demonstraram que animais que sofreram queimadura apresentam uma maior expressão proteica de SIRT1, mTOR e de proteínas associadas à ativação destas vias em comparação a animais saudáveis. Utilizando a técnica de imunofluorescência, observou-se que o aumento da expressão destas proteínas se concentrou em neurônios do corno dorsal da medula. Além disso, um agonista de SIRT1 e um inibidor de mTOR reverteram a hipersensibilidade nociceptiva dos ratos com queimadura, demonstrando a contribuição destas vias para esse tipo de dor. Os pesquisadores ainda avaliaram se o licopeno, uma substância carotenoide que regula SIRT1, poderia aliviar a dor da queimadura ao modular a via SIRT1/mTOR. E de fato, a administração intratecal de licopeno reduziu a hipersensibilidade nociceptiva de forma dose-dependente, e o pré-tratamento com um inibidor de SIRT1 e um agonista de mTOR reverteu este efeito. Além disso, o tratamento com licopeno aumentou a expressão de SIRT1 e diminuiu a de mTOR confirmando a modulação destas vias.

Desta forma, os resultados evidenciaram a contribuição da via SIRT1/mTOR para a dor da queimadura. Além disso, o

efeito demonstrado para o licopeno indica que substancias que modulam essa via são capazes de diminuir a dor da queimadura, abrindo novas possibilidades para o desenvolvimento de terapias focadas nesse alvo farmacológico para a modulação deste tipo de dor.

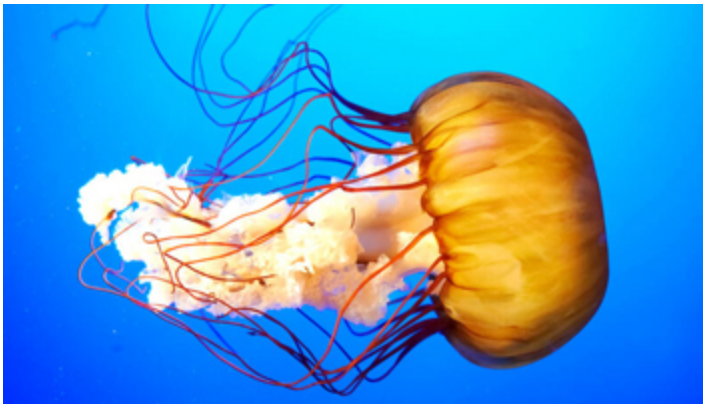
Luiza Carolina França Opretzka

Referência: Yin Q, Wang JF, Xu XH, Xie H. Effect of lycopene on pain facilitation and the SIRT1/mTOR pathway in the dorsal horn of burn injury rats [published online ahead of print, 2020 Jul 23]. Eur J Pharmacol. 2020;889:173365. doi:10.1016/j.ejphar.2020.173365

Alerta submetido em 11/12/2020 e aceito em 04/02/2021.

10. Estresse oxidativo e subsequente ativação de canais TRPA1 contribuem para a dor provocada por veneno de água-viva

Novos mecanismos associados à dor provocada por veneno de água-viva



As águas-vivas são animais marinhos cujos tentáculos inoculam veneno quando entram em contato com a pele humana. O veneno das águas-vivas causa dor intensa, queimação, inflamação, bolhas, necrose e pode até levar à morte. Os mecanismos que levam à dor induzida por esses venenos ainda são desconhecidos, o que torna o tratamento mais difícil. Interessados nesta temática, pesquisadores da

Coreia do Sul investigaram os mecanismos da dor provocada pelo veneno da água-viva Chrysaora pacifica em ratos.

A injeção do veneno na pata traseira dos ratos provocou nocicepção que perdurou por mais de dois dias. Esse efeito foi prevenido pelo bloqueio farmacológico de canais de cálcio tipo T e de canais TRPA1. Experimentos in vitro utilizando neurônios do gânglio da raiz dorsal e do córtex cerebral de ratos demonstraram que o veneno induz um aumento na produção de espécies reativas de oxigênio. Quando a disponibilidade de cálcio foi reduzida, observou-se uma diminuição dos efeitos nociceptivo e oxidante induzidos pelo veneno. Desta forma, os autores propuseram a seguinte hipótese: o veneno ativa vias de sinalização mediadas por cálcio que resultam na produção de espécies reativas de oxigênio, que por sua vez ativam canais TRPA1 nas terminações nervosas, gerando o sinal doloroso.

As descobertas realizadas nessa pesquisa podem servir de base para a proposta de terapias antioxidantes nos casos de envenenamento por água-viva, inclusive no Brasil, onde também são encontradas águas-vivas do gênero Chrysaora.

Pedro Santana Sales Lauria

Referência: Kim HJ, Noh JW, Amarsanaa K, et al. Peripheral Pain Modulation of Chrysaora pacifica Jellyfish Venom Requires Both Ca2+ Influx and TRPA1 Channel Activation in Rats. Neurotoxicity Research. 2020. doi: 10.1007/s12640-020-00282-1

Alerta submetido em 11/12/2020 e aceito em 04/02/2021.

O Projeto DOL

Conheça a equipe que compõe o Projeto DOL

O projeto DOL – Dor On Line tem a finalidade de divulgar informações sobre o tema DOR, de maneira a incentivar o interesse e facilitar o entendimento de notícias e artigos mais atuais sobre o assunto. Em sua nova fase visa como público-alvo três segmentos: 1) estudantes e pesquisadores; 2) clínicos e especialistas e 3) público em geral, procurando utilizar uma linguagem acessível aos diferentes tipos de leitores.

O conteúdo do Portal DOL é preparado pelos membros da Equipe DOL, composta principalmente por pesquisadores e estudantes da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo interessados em DOR, e é atualizado mensalmente. O projeto é veiculado de duas maneiras:

- Boletim mensal (nosso alerta), enviado gratuitamente por e-mail para interessados e membros de Sociedades Científicas e afins;

- Portal DOL, website no qual o visitante encontra integralmente todos os tópicos discutidos no mês ou em edições anteriores. Além disso, o leitor pode visitar as diversas seções, onde encontrará artigos e informações direcionadas tanto ao público leigo quanto especializado, links para Sociedades Científicas e afins, informações sobre Congressos e reuniões sobre dor, ou, ainda, participar do nosso fórum, dando opiniões ou participando das discussões levantadas pelo público, ou, ainda, questionando nossas posições científicas comentadas em nossos Editoriais ou alertas.

Expediente

Editor-chefe *(in memorian)*

- **Sérgio Henrique Ferreira**

- Falecido em 2016 e formado em medicina, foi docente do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP e idealizador deste Projeto DOL

Colaborador Sênior

- **Wiliam Alves do Prado**

  - Médico, Professor Titular aposentado do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

  - Principal área de interesse: dor

  - E-mail: wadprado@fmrp.usp.br

Editor Sênior

- **Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento**

  - Bacharel em Química com Atribuições Tecnológicas, Mestre e Doutor em Ciências, Professor Adjunto de Química na FCE-UNB

  - Principal área de interesse: métodos espectroscópicos, química-quântica, desenvolvimento racional de fármacos, dor

  - E-mail: pbarboni@usp.br

Editores de Conteúdo

- **Cristiane Flora Villarreal**

  - Professora Associada de Farmacologia da Faculdade de Farmácia - Universidade Federal da Bahia

- Principal área de interesse: dor e analgesia, terapia celular

- E-mail: cfv@ufba.br

- **Ieda Regina dos Santos**

  - Bióloga do Departamento de Farmacologia e Membro da Comissão de Ética no Uso de Animais da FMRP-USP

  - Principal área de interesse: dor inflamatória

  - E-mail: irschivo@hotmail.com

- **Mani Indiana Funez**

  - Professora Associada na área de Enfermagem e Farmacologia da Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília

  - Principal área de interesse: dor e analgesia

  - E-mail: mani@unb.br

- **Sabrina Francesca de Souza Lisboa**

  - Biomédica, mestre e doutora em farmacologia

  - Principal área de interesse: neuroimunologia e psicofarmacologia

  - E-mail: sabrina.lisboa@gmail.com

Desenvolvimento e Programação (Web Designer)

- **José Waldik Ramon**

  - Cientista da Computação, Mestre Lato Sensu em Sistemas de Informação, Técnico para Assuntos Financeiros do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

  - Principal área de interesse: programação, desenvolvimento de softwares e análise de sistemas

  - E-mail: waldik@fmrp.usp.br

Conselho Editorial

- **Alexandre Gomes de Macedo Maganin**

  - Biólogo

  - Principal área de interesse: dor e inflamação

  - E-mail: alexandremaganin@hotmail.com

- **Alexandre Hashimoto Pereira Lopes**

  - Odontólogo e Doutor em Farmacologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP

  - Principal área de interesse: estudo molecular da dor e da inflamação

- E-mail: alexlopes@usp.br

- Equipe de extensão da Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília (FCE – UnB)
    - Amanda Paula Mendonça da Costa
    - Anne Caroline Nunes Carmo
    - Aryanne Faustino Albernaz
    - Daniel Souza Lemos
    - Giovanna França Alves
    - Giulia Moreira Dias
    - Ivanete de Freitas Lisboa
    - Júlia Eduarda Batista de Almeida
    - Kamila Gonçalves Tortorelli
    - Ketley Paiva Cabral
    - Laura Borges Lopes Garcia Leal
    - Luíza Beatriz Carvalho Cunha
    - Maria Cecília Euclides de Oliveira
    - Mariana Lôbo Moreira
    - Mateus Souza Neiva
    - Paula Muniz Machado

    - Rafael do Couto Campos de Jesus
- Equipe da Universidade Federal da Bahia
    - Alyne Almeida de Lima
    - Carina Fernandes Silva
    - Diego Francisco de Agnelo Silva
    - Eduardo Lima Wândega
    - Jamile de Souza Moraes
    - Letícia Santos Almeida
    - Luíza França Opretzka
    - Pedro Santana Lauria
- Equipe do Departamento de Ciências Biomoleculares, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP
    - Arthur Alves Coelho
    - Bruna Felippe Ferreira
    - Camilla Rizzo Nappi
    - Larissa Fernanda Matias Werworn
    - Larissa Menegassi
    - Laura Colete Cunha
    - Yurie Sato

- Miriam das Dores Mendes Fonseca

  - Farmacêutica Generalista, doutoranda do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP

  - Principal área de interesse: dor neuropática

  - E-mail: miriamfarmacia@yahoo.com.br

Observações

As informações contidas neste website e em nosso boletim mensal não substituem o aconselhamento médico. Sempre procure seu médico antes de iniciar qualquer tratamento ou quando tiver qualquer dúvida acerca de uma condição clínica. Nenhuma das informações disponibilizadas por este serviço tem a finalidade da realização de diagnósticos ou orientação de tratamentos.